



# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Otorrinolaringologia

### **O cérebro musical: achados moleculares, neuronais e comportamentais**

Pedro Miguel Coelho Medeiros

---

**ABRIL'2019**



# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Otorrinolaringologia

### **O cérebro musical: achados moleculares, neuronais e comportamentais**

Pedro Miguel Coelho Medeiros

**Orientado por:**

Dr. Marco António Alveirinho Cabrita Simão

---

**ABRIL'2019**

*“I should be sorry if I only entertained them,  
I wish to make them better.”*  
(George Frideric Handel)

## Resumo

São cada vez mais os estudos sobre a importância da música na área médica. Muitos deles demonstraram que os cérebros de músicos profissionais e não-músicos diferem estrutural e funcionalmente. O objetivo deste trabalho é, então, demonstrar e descrever a importância da música, a arte e ciência que se define no fenômeno subjetivamente descrito como o som agradavelmente percebido como harmonioso, no contexto da Otorrinolaringologia.

Após uma breve revisão teórica da via auditiva, abordar-se-á a experiência auditiva musical, desde perspectivas moleculares, passando pela plasticidade neuronal, fazendo referência às principais adaptações anatómicas e funcionais (com particular interesse no “ouvido absoluto”), até às perspectivas neurocomportamentais.

Sabe-se hoje que a performance musical envolve um amplo espectro de habilidades motoras e cognitivas multissensoriais. No entanto, as moléculas e os mecanismos moleculares envolvidos permanecem, em grande parte, inexplorados. Estudos recentes investigaram o efeito da música no transcrito de músicos profissionais. Os genes que se verificaram sobreexpressos afetam a neurotransmissão dopaminérgica, o comportamento motor, a plasticidade neuronal, e outras funções cognitivas, como a aprendizagem e a memória, o que sugere uma conservação evolutiva em processos biológicos relacionados com uma boa percepção/produção musical.

Sobrejacente a estas alterações moleculares, existe uma conhecida plasticidade neuronal, na forma como somos afetados pelo ambiente sonoro. Abordar-se-á então a experiência estética musical, numa perspectiva em que o papel do ouvinte/compositor/músico é visto como o de um "agente" ativo que lida de uma forma altamente personalizada com os sons.

Além de explorar estas alterações aos níveis molecular, neuronal e comportamental, expor-se-á também em como a música pode ser comprovadamente utilizada para o tratamento de patologias neuropsiquiátricas e neurodegenerativas, como a síndrome de Tourette e a doença de Parkinson, entre outras.

O Trabalho Final exprime a opinião do autor e não da FML.

## *Abstract*

There are more and more studies on the importance of music in the medical field. Many of them have demonstrated that the brains of professional musicians and non-musicians differ structurally and functionally. The purpose of this work is to demonstrate and describe the importance of music, art and science that is defined in the phenomenon subjectively described as sound pleasantly perceived as harmonious, in the context of Otorhinolaryngology.

After a brief theoretical review of the auditory pathway, I will approach the musical auditory experience, from molecular perspectives, to neuronal plasticity, referring to the main anatomical and functional adaptations (with interest in the "absolute hearing"), to the neurobehavioral perspectives.

It is known today that musical performance involves a broad spectrum of multisensory motor and cognitive abilities. However, the molecules and molecular mechanisms involved remain largely unexplored. Recent studies investigated the effect of music on the transcriptome of professional musicians. Overexpressed genes affect dopaminergic neurotransmission, motor behaviour, neuronal plasticity, and other cognitive functions, such as learning and memory, suggesting an evolutionary conservation in biological processes related to good perception / musical production.

Overlying these molecular alterations, there is a known neuronal plasticity, in the way we are affected by the sound environment. The musical aesthetic experience will then be approached from a perspective where the role of the listener / composer / musician is seen as that of an active "agent" who deals in a highly personalized way with sounds.

In addition to exploring these changes at the molecular, neuronal and behavioural levels, it will also be discussed how music can be used to treat neuropsychiatric and neurodegenerative disorders, such as Tourette's syndrome and Parkinson's disease, among others.

The Final Paper expresses the opinion of the author and not of the FML.

## Índice

Introdução .....	1
A via auditiva .....	2
O transcrito musical .....	3
Neuroplasticidade auditiva .....	5
O ouvido absoluto.....	9
Conclusão .....	11
Agradecimentos .....	12
Bibliografia .....	13

## Introdução

A música define-se como a arte de combinar harmoniosamente vários sons, frequentemente de acordo com regras definidas<sup>1</sup>. São cada vez mais os estudos sobre o papel da música na área da Medicina, a maior parte dos quais demonstrou que os cérebros de músicos profissionais e não-músicos diferem estrutural e funcionalmente, e que o treino musical melhora a cognição.

O objetivo deste trabalho é, então, demonstrar e descrever qual a importância da música, no contexto da Otorrinolaringologia, desde uma perspectiva molecular, passando pela plasticidade neuronal, até uma maior perspectiva comportamental.

## A via auditiva

A via auditiva central estende-se desde o tronco cerebral, através do mesencéfalo e do tálamo, até ao córtex auditivo<sup>2</sup>.

Todas as fibras nervosas cocleares (VIII par craniano - 1º neurónio) terminam nos núcleos cocleares do tronco cerebral (na transição entre o bulbo e a protuberância).

Os neurónios destes núcleos (2ºs neurónios) projetam-se, em várias vias paralelas, para o colículo inferior. Os seus axónios seguem através do corpo trapezoide ou das estrias acústica intermédia e dorsal, cruzando a linha média.

Algumas células dirigem-se diretamente para o colículo inferior (no mesencéfalo), núcleo este que desempenha um papel fundamental na localização do som. Outras estabelecem ligações com as células no complexo olivar superior (de onde sai o 3º neurónio) e nos núcleos do lemnisco lateral, que, por sua vez, se projetam para o colículo inferior.

Os neurónios do colículo inferior (4ºs neurónios) projetam-se para o colículo superior e para o núcleo geniculado medial do tálamo, onde se realiza importante trabalho de integração, nomeadamente, a preparação da resposta motora (por exemplo, vocal).

Os neurónios talâmicos (5ºs neurónios) projetam-se para a área auditiva primária (circunvolução de Heschl), que é o final da via auditiva, onde a mensagem auditiva chega já decodificada pelos núcleos inferiores, sendo aqui reconhecida, memorizada e possivelmente integrada numa resposta motora.



## O transcritoma musical

Compor música é um excelente exemplo de que mesmo as maiores habilidades cognitivas têm uma componente genética. A composição musical segue regras complexas e extraordinariamente abstratas, que devem ser aprendidas, no entanto, existe claramente um componente genético entrelaçado com a sua aprendizagem.

O grande compositor Johann Sebastian Bach teve muitos filhos, cinco dos quais também foram músicos e compositores ilustres. O seu único neto foi também um compositor e cravista na corte da Prússia. Em 1730, Bach orgulhosamente escreveu que seria capaz de “dar um concerto, vocal ou instrumental, com a sua própria família”.

Sabe-se hoje que a performance musical envolve um amplo espectro de habilidades motoras e cognitivas multissensoriais. No entanto, as moléculas e os mecanismos moleculares envolvidos permanecem, em grande parte, inexplorados. Um estudo recente (2015)<sup>4</sup> investigou o efeito da música no transcritoma de músicos profissionais.

Os genes sobreexpressos após performance musical, como SNCA, FOS e DUSP1, têm comprovadamente uma função reguladora no sistema de controlo do canto das aves canoras, enquanto ZNF223 e ARHGAP26 são funcionalmente semelhante a ZNF225 (ZENK) e ARHGEF9, que são reguladores durante a perceção e produção musical em aves canoras. O gene FOXP2 tem sido um importante gene-candidato para o desenvolvimento do canto e da fala. Baixa atividade do FOXP2 interfere com a modulação dopaminérgica da variabilidade vocal, inibindo assim o desenvolvimento do canto e da fala.

Este estudo demonstra que a música afeta os perfis de expressão génica em músicos profissionais. Uma infinidade de estudos de neuroimagem funcional já demonstraram que tocar e ouvir música pode ter vários efeitos mensuráveis sobre a estrutura e função do cérebro humano, e a ampla gama de mecanismos biológicos encontrados neste estudo podem explicar a provável evidência molecular subjacente a alguns desses efeitos.

O aumento da expressão de genes implicados na transmissão dopaminérgica é consistente com os de estudos de neuroimagem funcional<sup>5</sup> que já demonstraram a liberação endógena de dopamina durante a audição musical. Destaca-se o gene da alfa-sinucleína (SNCA), que mantém a homeostase neuronal da dopamina, tendo já sido identificado como um forte candidato para a aptidão musical. A rede de coexpressão do SNCA (35 genes) que afeta o metabolismo do heme é conhecido como a base da disfunção da homeostase do ião ferro na doença de Parkinson.

Estes resultados podem providenciar uma base valiosa para futuros estudos genéticos moleculares da evolução da música, do desenvolvimento da linguagem, de uma explicação neurobiológica das emoções e de compreensão dos mecanismos moleculares por trás dos efeitos da musicoterapia, comprovadamente utilizada para o tratamento de doenças neuropsiquiátricas e doenças neurodegenerativas, como a síndrome de Tourette<sup>6</sup> e a doença de Parkinson<sup>7,41</sup>, entre outras.

## Neuroplasticidade auditiva

Sobrejacente a estas alterações moleculares, existe uma conhecida plasticidade neuronal, gerada pelo ambiente sonoro a que nos expomos<sup>8</sup>.

O processamento e integração de características musicais básicas (como a altura, o ritmo, o timbre, o contorno e a duração dos sons), embora dependente de habilidades universais, pode variar consideravelmente entre indivíduos, o que depende da exposição repetitiva a um determinado ambiente sonoro, ou seja, uma cultura musical específica e/ou formação instrumental.

Os músicos são capazes de discriminar alterações musicais mais pequenas devido a representações mais precisas no córtex auditivo, particularmente no hemisfério direito.<sup>9</sup> A circunvolução de Heschl encontra-se aumentada<sup>10</sup>, existindo uma correlação positiva linear entre a magnitude destas adaptações e os anos de formação musical.

O ouvido absoluto (a rara capacidade de imediatamente reconhecer ou produzir a altura de um determinado tom, sem recorrer a uma referência externa) reflete-se num maior volume do *planum temporale* esquerdo (região na área de Wernicke), em detrimento de um menor volume da mesma região no hemisfério direito<sup>11</sup>. A área desta região costuma ser assimétrica e é utilizada como um marcador estrutural da dominância esquerda em destros. O significado funcional desta assimetria esquerda pode ser interpretado como a sua maior capacidade de associar a uma dada nota a sua etiqueta verbal, o que, por sua vez, influencia o reconhecimento desse determinado tom. Este fenómeno será novamente abordado posteriormente.

A música é uma poderosa ferramenta para expressar e induzir emoções, nomeadamente, reações automáticas a sons, que implicam a sua categorização consciente em, por exemplo, alegres ou tristes, ou o prazer intencional ao escutar uma peça favorita.

As primeiras respostas afetivas a sons musicais (como sons altos ou dissonantes) resultam de uma avaliação automática que leva a alterações involuntárias nas respostas fisiológicas e comportamentais<sup>12</sup>, envolvendo estruturas evolutivamente mais antigas do cérebro, como o hipotálamo, o tronco cerebral e o sistema límbico<sup>13</sup>.

As reações motoras involuntárias estão relacionadas com uma resposta do Sistema Nervoso Autônomo (predominantemente simpática) aos eventos sonoros, sendo as mais estudadas os arrepios na espinha, por vezes acompanhadas inclusive pelo choro, em resposta a um som muito agradável ou melodia familiar. O reconhecimento de uma dissonância (sensação desagradável ao ouvir determinadas combinações de sons) está associado a variações anatómicas no colículo inferior<sup>14</sup>, além de que, em músicos, são induzidos sentimentos mais desagradáveis, acompanhados por uma reação fisiológica mais forte (medida por condutância cutânea e eletromiografia)<sup>15</sup>.

Além destas, existem também ações voluntárias controladas pelo Sistema Nervoso Central, e que requerem uma vontade consciente do sujeito, pelo menos para iniciar o movimento. As ações motoras necessárias para tocar um instrumento, envolvendo movimentos dos membros e/ou faciais podem modificar o volume da substância cinzenta na área motora primária<sup>16</sup>, tal como de outras áreas auditivas e visuoespaciais envolvidas. Áreas corticais como o lobo frontal, os núcleos da base e o cerebelo têm um papel particularmente importante no controlo temporal das tarefas motoras sequenciais e da sua integração motora bilateral, encontrando-se moduladas em instrumentistas de teclado e cordas. As conexões inter-hemisféricas de substância branca, como o corpo caloso, também podem ser afetadas por um intenso treino bimanual, especialmente se precoce na vida, verificando-se que estas fibras são significativamente maiores em músicos que iniciaram a sua prática antes dos sete anos.<sup>17</sup> Existe ainda um emparelhamento entre percepção e ação mediado por neurónios-espelho (conjuntos de neurónios que disparam simplesmente quando se observa um objeto, sem executar qualquer movimento), que torna qualquer som musical inseparável do movimento corporal (trajetória motora) necessário para o produzir.

Para atingir uma resposta estética à música, é necessário algum processamento cognitivo, como a compreensão implícita ou explícita da estrutura formal da música. Os indivíduos com amusia congénita não conseguem aprender convenções musicais, como as estruturas harmónicas, devido à reduzida conectividade entre as estruturas frontotemporais.<sup>18</sup>

A música, tal como a linguagem, é um sinal complexo, com elementos organizados de acordo com uma hierarquia culturalmente definida (como a tonalidade, a harmonia e o compasso), cujo processamento requer o recurso a funções cognitivas superiores, como a memória e a atenção. A deteção de um som ou acorde inesperados, violando ou desafiando as convenções de uma harmonia tonal, requer a integração destes eventos auditivos ao longo do tempo, utilizando a memória a curto prazo, e a sua organização hierárquica é baseada no conhecimento esquemático armazenado na memória a longo prazo, consequentemente recrutando estruturas pré-frontais.<sup>19</sup> Este recrutamento é intensificado após um treino prolongado numa determinada cultura musical, como a Música Tonal Ocidental, resultando em representações corticais mais precisas das relações hierárquicas entre os sons.<sup>20</sup>

Posteriormente à conceptualização, os agentes musicais deverão perceber, reconhecer e classificar emoções musicais, transformando-as em sentimentos conscientes que requerem processos cognitivos e linguísticos.

As estruturas associadas ao controlo cognitivo, memória processual e atenção no córtex parieto-occipital e pré-frontal lateral são predominantemente recrutadas durante a classificação explícita de emoções como a tristeza, a raiva, e a felicidade, enquanto áreas límbicas, como a amígdala, se encontram mais ativas durante o processamento implícito de música emocional (ex.: quando é pedido para identificar o instrumento ouvido)<sup>21</sup>. Assim, conclui-se que as respostas emocionais são moduladas pelo conhecimento musical, sendo governadas pelos mecanismos psicológicos da expectativa e antecipação. Um estudo psicológico e comportamental<sup>22</sup>, utilizando como estímulo diferentes excertos de violino, tocados expressiva ou mecanicamente, confirmou que os músicos atribuem uma maior intensidade emocional à música.

Em suma, os músicos apresentam uma maior reatividade central e autonómica durante o processamento afetivo da música, em contraste com uma perspectiva de que teriam uma aproximação mais cognitiva e distante, sugerindo, assim, uma experiência mais intensa, pessoal e propriocetiva.

Os músicos apresentam uma maior atividade na ínsula anterior (mapa das sensações viscerais aferentes do corpo, localizado profundamente no rego de Sylvius)<sup>23</sup>, refletindo um menor limiar de sensibilidade tátil (estereognosia, grafestesia e discriminação de dois pontos), assim como uma maior sensibilidade termoálgica, semelhante aos doentes com dor crónica<sup>24</sup>, que também estão associados a alterações nas áreas recetivas do córtex somatoestésico, consequentes de um treino intensivo e repetitivo de movimentos altamente especializados dos membros, levando a um maior risco de desenvolvimento de dor crónica em instrumentistas<sup>25</sup>.

A avaliação e a preferência de uma experiência musical são raramente estudadas na área das neurociências. No entanto, uma típica e quase inevitável reação à música é aquela que nos leva a decidir se gostamos ou não de uma dada peça musical.

O desejo de obedecer às expectativas sociais também pode afetar os julgamentos musicais. Por exemplo, os adolescentes alteram a sua preferência por determinadas músicas, assim como as suas respostas cerebrais, depois de ficarem a saber qual é a popularidade das mesmas músicas quando ouvidas pelos seus pares, que também participaram no estudo em causa<sup>26</sup>. O importante pormenor da experiência estética musical que leva à decisão de ouvir uma determinada música e adquirir um determinado produto musical ainda está em estudo.

A apreciação da música é, então, um processo complexo e que depende de fatores socioculturais, da experiência e da memória, sugerindo “um delicado balanço entre o sistema dopaminérgico e as regiões corticais que contêm os modelos sonoros previamente adquiridos, que percebem a estrutura temporal e hierárquica, que integram as emoções com valor de recompensa, que detetam estados internos, que atribuem valor aos estímulos e que tomam decisões sobre estímulos recompensantes”<sup>27</sup>.

## O ouvido absoluto

Ouvido absoluto é a capacidade de reconhecer e nomear a classe tonal de um estímulo auditivo sem necessidade de recurso a uma referência sonora, através de um processo neurofisiológico de criação de rótulos verbais associados às frequências.

No primeiro estudo formal de prevalência desta característica, com uma população de 612 músicos altamente treinados, esta foi estimada em 15%<sup>28</sup>.

Um estudo subsequente estudou a prevalência de ouvido absoluto em populações distintas de estudantes de música estadunidenses, num total de 2707 indivíduos. Os valores de prevalência correlacionavam-se significativamente com o tipo de estabelecimento ou programa de ensino observado: 24,6% em conservatórios, 7,3% em cursos universitários de música, 4,7% em programas liberais associados ao ensino universitário, observando-se, contudo, franca heterogeneidade entre populações (prevalências de 0 a 35%), a par de um aumento generalizado e significativo em estudantes de ascendência asiática ou das ilhas do Pacífico<sup>29</sup>.

Este fenótipo cognitivo confere clara vantagem aos músicos que o possuem. Um indivíduo com ouvido absoluto tem facilidade em identificar a classe (por exemplo, Dó, Dó#, Ré, etc.) de determinado som numa escala musical ou fora dela da mesma maneira que identificaria determinada cor no espectro luminoso<sup>40</sup>, pelo que se crê que exista na memória de longo prazo uma associação do rótulo verbal com a classe sonora<sup>30</sup>.

Os indivíduos com ouvido absoluto erram frequentemente a altura da nota, nomeando corretamente a classe mas falhando a identificação correta da oitava em que o som se encontra, o que leva a crer que o processo neurofisiológico subjacente às duas tarefas é distinto<sup>31</sup>. Isto é particularmente evidente a nível dos músicos, a quem esta relação muito mais objetiva com o universo sonoro permite frequentemente reconhecer de imediato a tonalidade absoluta de uma peça sonora e reproduzi-la no seu instrumento sem recurso a adivinhação, bem como a capacidade de afinar com grande precisão um instrumento sem recurso a uma referência sonora.

Por outro lado, e porque a afinação de base (standardizada na música ocidental para  $L\acute{A}=440\text{Hz}$ ) pode variar, é frequentemente difícil aos indivíduos com ouvido absoluto

tocar em grupos que utilizem afinações de base a frequências menos familiares ou em orquestras em que haja instrumentos ligeiramente desafinados<sup>43</sup>.

A comparação das idades médias de início dos estudos musicais em indivíduos com ouvido absoluto ( $5,4 \pm 2,8$  anos) vs sem ( $7,9 \pm 3,2$  anos) ( $P < 0,0001$ ) revelou que a característica é mais prevalente nos indivíduos que começaram a estudar música entre os 4 e os 6 anos de idade, rara quando a aprendizagem começa depois dos 9 anos e não há casos reportados de aquisição de OA em adultos<sup>32</sup>.

A genética parece pesar menos no desenvolvimento desta capacidade do que a estimulação linguística e musical, pelo que se observam significativas diferenças na prevalência em diferentes populações, havendo mais indivíduos com ouvido absoluto em sociedades cuja língua e cultura musical apresentam uma forte vertente tonal absoluta. Parece também haver um período crítico de aprendizagem, em que a plasticidade neuronal permite desenvolver os rótulos verbais que caracterizam o ouvido absoluto, como sugere o aumento transversal da prevalência em indivíduos que começaram a estudar música até os 6 anos, não havendo casos registados de aquisição de ouvido absoluto na idade adulta

Contudo, estudos recentes apontam para a possibilidade de haver um grupo farmacológico capaz de reintroduzir a plasticidade neuronal e permitir a indivíduos adultos a aquisição de ouvido absoluto através do treino, os inibidores da desacetilase das histonas, nomeadamente o valproato.<sup>33</sup>

Por vezes confundida com ouvido absoluto, a capacidade de memorização de uma única nota como referência interna é relativamente comum em músicos altamente treinados - vulgarmente chamada de quase ouvido absoluto ou ouvido absoluto monotonal. A referência interna permite o cálculo do intervalo relativo à classe da nota que está a ser tocada ou pedida, um processo mais deliberado e complexo do que reconhecimento instantâneo do verdadeiro ouvido absoluto. A sua eficácia pode ainda estar associada à familiaridade com o timbre do instrumento que estuda, pelo que tudo indica que os indivíduos com quase ouvido absoluto tenham menor capacidade de associação acústica na memória de longo prazo e, por conseguinte, necessitem de treino regular com instrumentos temperados de modo a manter os rótulos verbais associados<sup>34</sup>.



## Conclusão

Ao longo deste trabalho, procurei demonstrar a importância da música na área médica. Muitos estudos ao longo dos últimos anos demonstraram que os cérebros de músicos profissionais e não-músicos diferem estrutural e funcionalmente.

A experiência auditiva musical tem cada vez mais relevância, desde perspectivas moleculares, em que os genes determinam a plasticidade neuronal, levando às principais adaptações anatômicas e funcionais.

Apesar de as moléculas e os mecanismos moleculares envolvidos permanecerem, em grande parte, inexplorados, o efeito da música no transcrito de músicos profissionais já foi demonstrado. Os genes que se verificaram sobreexpressos afetam a neurotransmissão dopaminérgica, o comportamento motor, a plasticidade neuronal, e outras funções cognitivas, como a aprendizagem e a memória, o que sugere uma conservação evolutiva em processos biológicos relacionados com uma boa percepção/produção musical. Sobrejacente a estas alterações moleculares, espelha-se uma plasticidade neuronal, na forma como somos afetados pelo ambiente sonoro.

O ouvido absoluto é um interessante fenótipo cognitivo raro, contudo parece haver uma grande percentagem da população com a capacidade inata de o desenvolver, assim como uma forte correlação entre a aquisição de ouvido absoluto e a ascendência asiática, assim como com a educação musical, o que sugere que a exposição aos estímulos tonais absolutos na cultura linguística e musical influencia de forma importante o reconhecimento sonoro.

Por tudo isto, a música é um tema transversal, que se insere de forma integrada na Medicina, envolvendo os processos de neuroplasticidade que conduzem a alterações estruturais e funcionais, até à experiência estesiológica hedónica que é a audição de um som musical, englobando os seus vários subprocessos, muito ligada à emoção e à percepção, permitindo ainda, através da modulação dopaminérgica, a sua utilização terapêutica em doenças neurodegenerativas e neuropsiquiátricas.

## Agradecimentos

Aos meus pais, pelo apoio no percurso que me permitiu chegar ao culminar dos últimos seis anos.

Ao Professor Doutor Óscar Proença Dias, Coordenador da Clínica Universitária de Otorrinolaringologia.

Ao Dr. Marco António Alveirinho Cabrita Simão, Orientador desta Tese.

## Bibliografia

1. Porto Editora (2003-2019) *Música*. In: Dicionário da Língua Portuguesa com Acordo Ortográfico (em linha). Disponível na Internet em <http://www.infopedia.pt/dicionarios/lingua-portuguesa/musica> (consultado a 18 de março de 2019).
2. Oertel D, Doupe AJ (2013) The Auditory Central Nervous System. In: Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM, Siegelbaum SA, Hudspeth AJ (eds) *Principles of Neural Science*. McGraw-Hill, Fifth Edition, pp. 682-711.
3. Fritz TH, Schütte D, Steixner A, et al (2019). Musical meaning modulates word acquisition. *Brain and Language* **190**: 10-15.
4. Kanduri C, Kuusi T, Ahvenainen M, Philips AK, Lähdesmäki H, Järvelä I (2015) The effect of music performance on the transcriptome of professional musicians. *Sci Rep.* **5**: 9506.
5. Salimpoor VN, Benovoy M, Larcher K, Dagher A, Zatorre RJ (2011) Anatomically distinct dopamine releaseduring anticipation and experience of peak emotion to music. *Nat. Neurosci.* **14**: 257–262.
6. Bodeck S, Lappe C, Evers S (2015) Tic-reducing effects of music in patients with Tourette's syndrome: Self-reported and objective analysis. *J Neurol Sci.* 2015.
7. János K (2014) Music therapy for patients with Parkinson's disease. *Lege Artis Med.* **10**: 558-60.
8. Reybrouck M, Brattico E (2015) Neuroplasticity beyond Sounds: Neural Adaptations Following Long-Term Musical Aesthetic Experiences. *Brain Sci.* **5**(1): 69-91.
9. Tervaniemi M, Rytkönen M, Schröger E, Ilmoniemi RJ, Näätänen R (2011) Superior formation of cortical memory traces for melodic patterns in musicians. *Learn. Mem.* **8**: 295–300.
10. Schneider P, Scherg M, Dosch HG, Specht HJ, Gutschalk A, Rupp A (2002) Morphology of Heschl's gyrus reflects enhanced activation in the auditory cortex of musicians. *Nat. Neurosci.* **5**: 688–694.

11. Keenan JP, Thangaraj V, Halpern AR, Schlaug G (2001) Absolute pitch and planum temporale. *Neuroimage* **14**: 1402–1408.
12. Peretz I (2001) Listen to the brain: A biological perspective on musical emotions. In: Juslin PN, Sloboda J (eds) *Music and Emotion: Theory and Research*. Oxford University Press: Oxford, UK, pp. 105–134.
13. Brattico E, Bogert B, Jacobsen T (2013). Toward a neural chronometry for the aesthetic experience of music. *Front. Psychol.* **4**.
14. Fritz TH, Renders W, Müller K, Schmude P, Leman M, Turner R, Villringer A (2013) Anatomical differences in the human inferior colliculus relate to the perceived valence of musical consonance and dissonance. *Eur. J. Neurosci.* **38**: 3099–3105.
15. Dellacherie D, Roy M, Hugueville L, Peretz I, Samson S (2011) The effect of musical experience on emotionals self-reports and psychophysiological responses to dissonance. *Psychophysiology* **48**: 337–349.
16. Amunts K, Schlaug G, Jäncke L, Steinmetz H, Schleicher A, Dabringhaus A, Zilles K (1997) Motor cortex and hand motor skills: Structural compliance in the human brain. *Hum. Brain Mapp.* **5**: 206–215.
17. Lee D, Chen Y, Schlaug G (2003) Corpus callosum: Musician and gender effect. *Neuroreport* **14**: 205–209.
18. Peretz I, Brattico E, Tervaniemi M (2005) Abnormal electrical brain responses to pitch in congenital amusia. *Ann. Neurol.* **58**: 478–482.
19. Garza Villarreal EA, Brattico E, Leino S, Ostergaard L, Vuust P (2011) Distinct neural responses to chord violations: A multiple source analysis study. *Brain Res.* **1389**: 103–114.
20. Koelsch S, Schmidt B-H, Kansok J (2002) Effects of musical expertise on the early right anterior negativity: An event-related brain potential study. *Psychophysiology* **39**: 657–663.
21. Bogert B, Numminen-Kontti T, Numminen J, Gold B, Lampinen J, Sams M, Brattico E (2013) The neural substrates underlying explicit and implicit processing of

emotions in music. In: *Proceedings of the OHBM Annual Meeting*. Organization for Human Brain Mapping: Minneapolis, MN, USA.

22. Vieillard S, Roy M, Peretz I (2012) Expressiveness in musical emotions. *Psychol. Res.* **76**: 641–653.

23. James CE, Britz J, Vuilleumier P, Hauert CA, Michel CM (2008) Early neuronal responses in right limbic structures mediate harmony incongruity processing in musical experts. *Neuroimage* **42**: 1597–1608.

24. Zamorano AM, Riquelme I, Kleber B, Altenmüller E, Hatem SM, Montoya P (2015) Pain sensitivity and tactile spatial acuity are altered in healthy musicians as in chronic pain patients. *Front. Hum. Neurosci.* **6**.

25. Steinmetz A, Scheffer I, Esmer E, Delank KS, Peroz I (2014) Frequency, severity and predictors of playing-related musculoskeletal pain in professional orchestral musicians in Germany. *Clin. Rheumatol.* 2014.

26. Berns GS, Capra CM, Moore S, Noussair C (2010) Neural mechanisms of the influence of popularity on adolescent ratings of music. *Neuroimage* **49**: 2687–2696.

27. Salimpoor VN, Zald DH, Zatorre R, Dagher A, McIntosh AR (2015) Predictions and the brain: How musical sounds become rewarding. *Trends Cogn. Sci.* **19**: 86–91.

28. Baharloo, S., Johnston, P., Service, S., Gitschier, J., & Freimer, N. (1998). Absolute Pitch: An Approach for Identification of Genetic and Nongenetic Components. *Am. J. Hum. Genet.*, 224-231.

29. Gergersen, P. (1998). Instant Recognition: The Genetics of Pitch Perception. *Am. J. Hum. Genet.*

30. McLachlan (2011). A neurocognitive model of recognition and pitch segregation. *J Acoust Soc Am*, **28**: 45-54.

31. Takeuchi, A., & Hulse, S. (1993). Absolute pitch. *Psychol Bull.*

32. Russo, F. A., Windell, D. L., & Cuddy, L. L. (2003). Learning the “Special Note”: Evidence for a Critical Period for Absolute Pitch Acquisition. *Music Perception: An Interdisciplinary Journal*, 119-127.

33. Gervain, J., Vines, B. W., Chen, L. M., Seo, R. J., & Hensch, T. K. (2013). Valproate reopens criticalperiod learning of absolute pitch. *Frontiers in Systems Neuroscience*
34. Wilson, S., Dean, L., Catherine, L., Genevieve, R., & Neil, M. (2012). Intersecting factors lead to absolute pitch acquisition that is maintained in a “fixed do” environment. *Music Percept.*
35. Van Hedger SC, Nusbaum HC (2018). Individual differences in absolute pitch performance: Contributions of working memory, musical expertise, and tonal language background. *Acta Psychologica* **191**: 251-260.
36. Lacroix ME, Peretz I (2019). The co-occurrence of pitch and rhythm disorders in congenital amusia. *Cortex* **113**: 229-238.
37. Leipold S, Oderbolz C, Greber M, Jäncke L (2019). A reevaluation of the electrophysiological correlates of absolute pitch and relative pitch: No evidence for an absolute pitch-specific negativity. *International Journal of Psychophysiology* **137**: 21-
38. Aydin S et al (2019). The impact of musical experience on neural sound encoding performance. *Neuroscience Letters* **694**: 124-128.
39. Kosuke I, Nakada T (2018). Absolute pitch is not necessary for pitch class color synaesthesia. *Consciousness and Cognition* **65**: 169-181.
40. Brauchli C, Leipold S (2019). Univariate and multivariate analyses of functional networks in absolute pitch. *NeuroImage* **189**: 241-247.
41. Pereira APS, Marinho V, Gupta D, et al (2019) Music Therapy and Dance as Gait Rehabilitation in Patients With Parkinson Disease: A Review of Evidence (2019). *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology* **32**: 49-56.
42. Van Hedger, S. C., Heald, S. L. M., Uddin, S., & Nusbaum, H. C. (2018). A note by any other name: Intonation context rapidly changes absolute note judgments. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance* **44(8)**: 1268-1282.